



TITLE:

諸種薬物の併用に依る催眠薬作用
並に鎮痛薬作用の増強(第1-2報): 諸
種薬物の併用に依る Evipan 催眠作
用の増強効果(第1報)及び Morphin
鎮痛作用の増強効果(第2報)に就て

AUTHOR(S):

藤村, 一; 中嶋, 健一

CITATION:

藤村, 一 ...[et al]. 諸種薬物の併用に依る催眠薬作用並に鎮痛薬作用の増強(第1-2報): 諸種薬物の併用に依る Evipan 催眠作用の増強効果(第1報)及び Morphin 鎮痛作用の増強効果(第2報)に就て. 京都大学化学研究所報告 1951, 25: 36-49

ISSUE DATE:

1951-09-10

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/74292>

RIGHT:

4. 諸種薬物の併用に依る催眠薬作用並に 鎮痛薬作用の増強（第1—2報）

諸種薬物の併用に依る Evipan 催眠作用の増強効果（第1報）
及び Morphin 鎮痛作用の増強効果（第2報）に就て

藤 村 一， 中 嶋 健 一

The Potentiating Effects of Various Drugs upon the Action of Hypnotics and Analgesics. (I, II)

The Effects upon the Evipan Action. (I)

The Effects upon the Morphine Action. (II)

Hajime Fujimura and Ken-ichi Nakajima

(Ogiu Laboratory)

In the previous report it was mentioned that some benzothiazole derivatives potentiate the hypnotic action of evipan and the analgesic action of morphine. (Bulletin of the Institute for Chemical Research, Kyoto University. Vol. 20, 69 1950)

In this report the potentiating effect of other various compounds was investigated.

Drugs examined: Antihistaminics, localanesthetics, antipyretics, sedatives and anticonvulsants.

It was found that drugs above mentioned, potentiate both action of evipan and morphine, with several exception.

From above results, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -radical on the side chain seems to play an important rôle rather than $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}$ -radical, in potentiating the hypnotic action of evipan as well as the analgesic action of morphine.

緒 言

Winter¹⁾ は抗 Histamin 剤が使用される場合、その最も普通に見られる副作用は睡気であるという事実と、一方動物実験に於て、抗 Histamin 剤の多くが、刺激作用と鎮静作用の兩作用を併有し、少量では互に他の作用を抹殺するが、多量では刺激効果が優ることを認め、更に既知の鎮静薬物の併用下に單獨では観察し難い鎮静作用を動物に於て示す事が可能では

ないかとの想定の下に実験を進め、抗 Histamin 剤の少量が Barbitur 酸誘導体の催眠作用を増強し、しかもその増強の率が臨床上各抗 Histamin 剤が副作用として示す睡氣の出現度と略平行して現れることを知った。そこで余等は先ず入手し得た二、三の抗 Histamin 剤に就て Winter の実験を追試し、又抗 Histamin 剤の多くが局所麻酔作用^{2) 3) 4)}を有し、しかも化学構造上從來の局所麻酔薬と側鎖の近似している事よりして、既知一般局所麻酔剤に就ても同様の効果を窺い、又中枢鎮静作用を有する解熱薬、鎮静薬、更に最近治療界に新しく登場し來つた Tridion⁵⁾、Myanesin⁶⁾ 等に就ても同様の作用効果を観察した。上記実験と共に、一方上塚、奥島の、他薬殊に局所麻酔薬の併用に依る鎮痛薬作用の増強に就ての報告に興味を覚え諸種薬物の催眠薬作用増強と、鎮痛薬作用増強との間の關聯性を検討した。即ちMorphinの如き、既知の確實な鎮痛作用を有する薬物とこれ等との併用により、その前者の作用の増強の度を檢し、その薬物の隠れた鎮痛作用を窺い得ようとした。更に又、臨床的には、鎮痛作用を認められ、繁用されておるに拘らず、Morphin 系二、三の Alkaloid のように、確實に實驗的に鎮痛作用を證明することの困難なものも、Morphin の併用に依り、或程度明確に鎮痛作用を認め得るのではないか。最後に、薬物の化学構造と鎮痛作用の増強効果との關係をも検討して、鎮痛薬配合上に新しい知見を加えんと欲して本研究を試みたので、現在迄に得た結果を報告する次第である。

實驗方法

動物は体重 10~15 g の健康マウスを使用し、通常 8~10 匹を 1 群とした。被檢薬の所要量を背部皮下に注射し、15m後に Evipan の 0.5 mg/10 g 或は 0.25 mg/10 g を腹腔内に注射し、以後 5 m 毎に睡眠、覺醒の匹數を觀察して、その平均覺醒時間 (m) と毎回對照の Evipan のみの平均覺醒時間とを比較してその延長の度を以て増強効果の判定に資した。尙本實驗では睡眠とはマウスが横臥或は仰臥位をとりて睡眠し他動的にも起立し得ない状態のものを云い、腹臥位で眠つていようでも他動的に覺醒歩行せしめ得るもの、又他動的に横臥位をとらしめても直ちに正常位に復するような假睡状態のものは睡眠とは認めなかつた。

次に鎮痛作用の判定は Haffner⁸⁾ 及び E. Hesse⁹⁾ の方法に依りマウスの背部皮下に体重 10 g に對し、mg 量の薬物を注射し、その試験動物數に對する最高陽性數の比率を以て、作用の判定に資した。本實驗方法は簡單であるが、一方實驗者の手技或はマウスの個性差に依り、多少その成績の動搖を免れ得ないので毎回對照を設けて、可及的嚴密に、比較検討するように努めた。使用薬物は通常 0.1 cc/10 g として投與し、致死量を考慮し、少くとも外觀上中毒症狀を認めない量を投與した。

實驗材料

Evipan : Evipan-Natrium

Benadrin : Benadryl (β -Dimethyl-aminoethyl-benzhydrylether hydrochloride)

Chloro-Benadrin : 4'Monochloro-Benadrin

3015 R. P. : n-Dimethylamino-ethylthiodiphenylamine hydrochloride

3277 R. P. : n-Dimethylamino-2-propyl-1-thiodiphenylamine hydrochloride

Procain : Novocain (p-Aminobenzoyl diethylaminoethanol hydrochloride)

m-Procain : p-Aminobenzoyldimethylaminoethanol hydrochloride

Percain : Nupercain

Tutocain : p-Aminobenzoyl-dimethylaminoethylbutanol hydrochloride

Stovain : Benzoyl-ethyl dimethyl-aminopropanol hydrochloride

Alypin : Benzoyl-ethyl tetramethyldiamino-isopropanol hydrochloride

Cocain : Cocain hydrochloride

Antipyrin : Phenyl dimethylpyrazolon

Aminopyrin : Dimethylaminoantipyrin

Brom-Na :

Tridion : 3-5-5-Trimethyl 2-4 dion-oxazolidine

Myanesin : α , β -Dihydroxy- γ -(2-methylphenoxy) propane

Hustosil : α , β -Dihydroxy- γ -(2-methoxyphenoxy)-propane

Morphin : Morphine hydrochloride

Pyribital : (Veramon) Veronal : Pyramidon 1 : 2

実験成績

I 諸種薬物の併用に依る Evipan 催眠作用の増強効果に就て

1. 抗 Histamin 剤と Evipan の併用

抗 Histamin 剤のみの 0.1 mg/10 g の皮下注射は、何等の中毒症状を呈せず、又特に鎮静作用も出現しない。即ち 4 種の中で最も毒性の強い Benadrin が痙攣發現量 0.5 mg/10 g、平均致死量 1 mg/10 g である。今各種抗 Histamin 剤の併用による Evipan の催眠作用増強効果を平均覺醒時間を以て表示せば次の如くなる。（第 1, 2 表）

即ち、Evipan 催眠作用の増強率は Benadrin 稍劣るが他は大略同程度であつた。Winter¹⁾ は Benadryl, 3277 R. P. は大略 40% の増強, Pyribenzamin, Neo-antergan は約 10% の増強を來したと述べておるが、余等の實驗では稍増強率大であつた。Chlor-Benadrin のように Halogen の 1 個を附加する事により約 10% の増強を見た事は興味がある。尙 Evipan 0.25 mg/10 g では鎮静、假睡狀を呈するのみで、横臥せず、少しの刺激を加えると歩行する状態であるが、Benadrin 0.1 mg/10 g の事前投與により平均覺醒時間 21.6 m を示し、Evipan 0.5 mg/10 g 投與時の 30 m には及ばないが、兩者の併用下に Evipan の睡眠持續時間の延長のみならず、その深さをも或程度増強する如く思われる。余等は別に Benadrin と Barbital の分子化合物に就ての研究に際して Benadrin が Barbital の催眠作用の發現速度並に深度をも或程度増強するのを認めた事を附記する。

Table 1. The potentiating effects of Benadrin and 3015 R. P. upon the hypnotic action of Evipan in Mice

| Time after Evipan | Benadrin 0.1mg/10g with Evipan 0.5mg/10g | | Control Evipan 0.5mg/10g | | 3015 RP0.1mg/10g with Evipan 0.5mg/10g | |
|-------------------|--|-------|--------------------------|-------|--|-------|
| (minutes) | asleep | awake | asleep | awake | asleep | awake |
| 5 | 7 | 3 | 11 | 9 | 9 | 1 |
| 10 | 9 | 1 | 20 | 0 | 10 | 0 |
| 15 | 10 | 0 | 19 | 1 | 10 | 0 |
| 20 | 10 | 0 | 19 | 1 | 10 | 0 |
| 25 | 10 | 0 | 13 | 7 | 10 | 0 |
| 30 | 10 | 0 | 10 | 10 | 9 | 1 |
| 35 | 10 | 0 | 4 | 16 | 8 | 2 |
| 40 | 10 | 0 | 3 | 17 | 7 | 3 |
| 45 | 6 | 4 | 1 | 19 | 7 | 3 |
| 50 | 2 | 8 | 1 | 19 | 6 | 4 |
| 55 | 1 | 9 | 0 | 20 | 2 | 8 |
| 60 | 1 | 9 | | | 2 | 8 |
| 65 | 0 | 10 | | | 1 | 9 |
| 70 | | | | | 0 | 10 |
| mean waking time | 46.25m | | 30m | | 51.25m | |

m : minutes

Table 2. The potting effects of antihistaminics upon the hypnotic action of Evipan in mice

| Drugs | dosis letal (LD ₅₀ i. p.) (mg/10g) | Control Evipan 0.5mg (minutes) | antihistaminics 0.1mg with Evipan 0.5mg (minutes) | Percent increased to control |
|----------------|---|--------------------------------|---|------------------------------|
| Benadrin | 1.05 | 30 (20) | 48.8 (20) | 63 |
| Chlor-Benadrin | 1.65 | 30 (16) | 52.5 (16) | 75 |
| 3015 R. P. | 1.05 | 32.5 (18) | 58.0 (18) | 78.5 |
| 3277 R. P. | 2.35 | 32.5 (18) | 58.8 (18) | 80.9 |

() : Number of animals minutes : wean waking time

2. 局所麻醉薬と Evipan の併用

局所麻醉薬の投与量は、何れも致死量の $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{6}$ 以下で、中毒症状の出現しない量を考慮した爲割一でなく、正確な効果比較は出来なかつたが、第3表の如き結果を得た。

即ち Tutocain の増強率最も強く、次で Alypin, Stovain の順となる。Percain はその強い局所麻醉作用に比して Evipan の催眠作用増強度弱く、Cocain では全然このような増強は観られなかつた。Procain と m-Procain とでは後者の方が稍強い。即ち Evipan の

催眠作用増強効果は、各種局所麻酔薬の局所麻酔作用と必ずしも平行せず、寧ろ側鎖の N-diethyl $\left(-N < \begin{smallmatrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{smallmatrix}\right)$ を有するものに比し、N-dimethyl $\left(-N < \begin{smallmatrix} C & H_3 \\ C & H_3 \end{smallmatrix}\right)$ を有するものの方が増強効果は優れているように思われる。

3. 解熱剤と Evipan との併用

実験の都合上、Pyrazolon 系解熱剤中より、Aminopyrin, Antipyrin の二者を使用した。¹¹⁾ Steinmetzer は、Veronal natrium に少量の Pyramidon 或は Antipyrin を加えるときは睡眠作用の増強及び延長を來す事あるを動物実験にて認め、^{12) 13)} 三並等は Pyramidon が利尿抑制作用を有すると共に、Veronal の排泄を強く抑制する事實を家兎に於て認め、興奮作用の發現せざる比較的少量の Pyramidon は Veronal の麻酔を延長せしめる事を報じておる。余等は Veronal と同じ系統の Evipan に就て實驗したが、その催眠作用増強に對しては第3表の如き成績を得た。Aminopyrin が Antipyrin に優る點は此場合にも上記諸種化合物に就ても指示したように N-dimethyl の附加が特殊の意味あることを思わしめる。

4. Brom natrium と Evipan の併用

鎮靜剤としての Brom natrium 併用の結果は第3表に示す如く Brom natrium 10mg/10g 投與ではマウスは鎮靜状態を呈するが、單獨では睡眠しなかつた。しかるに Evipan に併用する事により催眠作用を約40%増強せしめた。従つて Brom natrium はそれ自体に催眠作用は顯著でないが明かに Evipan の催眠作用は増強するものと考えられる。

5. Tridion と Evipan の併用

⁵⁾ Tridion は、近時鎮痙劑として、癲癇小發作等に用いられる藥物であるが、Tridion 併用時の Evipan 催眠作用の増強効果は第3表の如く70%の増強率を示した。尙 Cushny によれば、Tridion 5mg/10g はマウスに於ける痙攣 (Metrazol 等によつて惹起せる) に對し、殆ど効果を有しないか、或は無効量であると記載している。

6. Myanesin 及び Hustosil と Evipan の併用

神經疾患の新治療劑なる Myanesin 及び同じく α -置換 Glyceryl ether である Hustosil (Guajacol glyceryl ether) を併用した場合の Evipan 催眠作用増強は第3表に示すようであつた。Myanesin, Hustosil 0.5mg 投與ではマウスは稍鎮靜状態を呈する程度で、麻痺症狀は全く認められなかつたが、Evipan 0.5mg の併用は何れも催眠時間50%の増強を示した。尙 Myanesin に關しては、Wilson, Gordon ¹⁴⁾ は、臨床手術例に於て、Barbitur 酸類の麻酔時 Myanesin の併用は、その深さを増すことなくして、持續時間を延長せしめたと云つておるが、一方 Berger ¹⁵⁾ 等は Myanesin と Hexobarbiton を併用し、各單獨では無効量でも、兩者を同時に注射する事により、深い麻酔を生じたといつておる。餘等の實驗に於ても、Benadrin に於て認めた如く、Myanesin も對照に比し、少數乍ら、その深さをも

増した。即ち、対照 Evipan 0.25 mg/10 g では假睡状を呈するのみで横臥しなかつたが、Myanesin 0.5 mg/10 g の事前投與により10匹中 3 匹横臥睡眠せるを認めた。

尙又、Myanesin は、Berger¹¹⁾ 等に依ると、Procain と同程度の局所麻醉作用を有すると云つておるが、このことは、局所麻醉劑、抗 Histamin 劑が何れも局所麻醉作用を有し、且又 Evipan の催眠時間を延長する作用との關聯を思うとき興味ある問題である。

Table 3. The potentiating effects of various drugs upon the hypnotic action of evipan

| Drugs | dosis letal. mg/10g | Control (minutes) Evipan 0.5mg | various Drugs mg/10g | Evipan 5.0mg with various Drug minutes | Per cent increased to control |
|--------------|------------------------|--------------------------------------|----------------------------|---|-------------------------------------|
| Procain | 6.0~7.0 | 30 (18) | 1.0 | 41.6 (18) | 39 |
| m-Procain | 7.0 | 30 (18) | 1.0 | 50.0 (18) | 67 |
| Percain | 0.4~0.5 | 28 (14) | 0.05 | 35.0 (14) | 25 |
| Tutocain | 3.5~4.0 | 35 (10) | 0.5 | 70.0 (10) | 100 |
| Stovain | | 35 (10) | 0.5 | 60.0 (10) | 71 |
| Alypin | 2.0~3.0 | 30 (10) | 0.5 | 55.0 (10) | 83 |
| Cocain | 1.0 | 30 (10) | 0.1 | 25.0 (10) | — |
| | | 30 (10) | 0.2 | | — |
| Antipyrin | 9.0~10.0 | 20 (18) | 1.0 | 41.3 (18) | 106.5 |
| Aminopyrin | 3.0~3.5 | 15 (10) | 0.5 | 30.0 (10) | 100 |
| | | 25 (10) | 1.0 | 90.0 (10) | 260 |
| Brom natrium | 50 | 27.5(18) | 10.0 | 40.0 (18) | 45.5 |
| Tridion | 20~25 | 35 (8) | 5.0 | 60.0 (8) | 71 |
| Myanesin | ⁶ (LD50) | 30 (20) | 0.5 | 45.0 (20) | 50 |
| Hustosil | 15 | 40 (20) | 0.5 | 60.0 (20) | 50 |

II 諸種藥物の併用に依る Morphin 鎮痛作用の増強効果に就て

1. Morphin の鎮痛作用

Morphin の鎮痛作用は、甚だ激烈で、其閾價は、余等の實驗に於ては、上塚、奥島、赤⁷⁾ ¹⁶⁾の成績と大略一致し、0.05 mg/10 g であつた。(第4表)

Table 4. The analgsic action of Morphin hydrochl.

| Number of Animals | Dosis administ.(mg/10g) | positive Numb. | Result * |
|-------------------|--------------------------|----------------|----------|
| 30 | 0.0125 | 0 | — |
| 23 | 0.025 | 0 | — |
| 93 | 0.05 | 7 | ± |
| 60 | 0.1 | 20 | + |
| 15 | 0.2 | 8 | ++ |

Result : Positive Number

*tested by Haffner's method

0.....(—) 0— $\frac{1}{2}$(±) $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{2}$(+) $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$(++) $\frac{3}{4}$ —.....(+++)

以上の成績より、本実験に於て、以後、Morphin と他薬との併用の場合は、原則として、Morphin の用量は、0.05 mg/10 g とし、時に 0.025 mg, 0.0125 mg 及び 0.1 mg を用いた。

2. Morphin と抗 Histamin 剤の併用

余等の実験した抗 Histamin 剤は、すべて何れの量に於ても、鎮痛作用は認められなかつた。しかして、餘等はこれら抗 Histamin 剤の 0.1-0.2 mg が、Evipan の催眠作用を著明に増強する事を認めたので、Morphin との併用は、その鎮痛作用を増強するや否やを検したところ次の如き結果を得た。（第5表）

即ち、各抗 Histamin 剤共 0.1 mg では、確實なる鎮痛作用の増強は認められなかつたが、0.2 mg の併用では、Benadrin は、Morphin の閾値の $\frac{1}{2}$ にて、既に鎮痛作用陽性を示し、他も總て對照に比し、Morphin の作用を増強した。

Table 5. The analgesic action of Morphin with antihistaminicss

| Antihistamin | Number of Animals | dosis admin. of Morphin (mg/10g) | dosis admin. of antihistaminics (mg/10g) | positive Numb. | Result | Control |
|----------------|-------------------|----------------------------------|--|----------------|--------|---------|
| Benadrin | 10 | 0.0125 | 0.2 | 1 | ± | — |
| | 20 | 0.025 | 0.2 | 9 | + | — |
| | 43 | 0.05 | 0.1 | 8 | ± | ± |
| | 30 | 0.05 | 0.2 | 12 | + | ± |
| | 8 | 0.1 | 0.1 | 4 | + | + |
| | 18 | 0.1 | 0.2 | 11 | ± | + |
| Chlor-Benadrin | 10 | 0.05 | 0.1 | 2 | ± | ± |
| | 19 | 0.05 | 0.2 | 5 | + | ± |
| | 8 | 0.1 | 0.1 | 3 | + | + |
| | 8 | 0.1 | 0.2 | 4 | ± | + |
| 3015 R. P. | 10 | 0.05 | 0.1 | 2 | ± | ± |
| | 20 | 0.05 | 0.2 | 8 | + | ± |
| | 8 | 0.1 | 0.1 | 3 | + | + |
| | 18 | 0.1 | 0.2 | 9 | ± | + |
| 3277 R. P. | 10 | 0.05 | 0.1 | 2 | ± | ± |
| | 19 | 0.05 | 0.2 | 9 | + | ± |
| | 8 | 0.1 | 0.1 | 4 | ± | + |
| | 8 | 0.1 | 0.2 | 4 | ± | + |

3. Morphin と局所麻酔薬との併用

余等の実験した7種の局所麻酔薬は、總て單獨では何れの量に於ても鎮痛作用は認められなかつた。上塚、奥島によれば、Novocain (Procain), Tutocain は Morphin の鎮痛作用を増強し、Nupercain (Percain) は増強しなかつたと報じたが、今 Morphin と、これら局所麻酔薬との併用は次の如き結果を得た。（第6表）

Table 6. The analgesic action of Morphin with local anesthetics

| local anes thetics | Number of Animals | Dosis administ. of Morphin (mg/10g) | Dosis adminis. of local anesthetics (mg/10g) | positive Numb. | Result | Control |
|-----------------------|-------------------------|--|---|-------------------|--------|---------|
| Procain | 18 | 0.05 | 0.5 | 2 | ± | ± |
| | 38 | 0.05 | 1.0 | 11 | + | ± |
| | 10 | 0.1 | 1.0 | 5 | 卅 | + |
| m-Procain | 9 | 0.05 | 0.5 | 2 | ± | ± |
| | 18 | 0.05 | 1.0 | 10 | 卅 | ± |
| | 10 | 0.1 | 1.0 | 9 | 卅 | + |
| Percain | 20 | 0.05 | 0.05 | 4 | ± | ± |
| Tutocain | 38 | 0.05 | 0.2 | 11 | + | ± |
| | 21 | 0.05 | 0.5 | 16 | 卅 | ± |
| Stovain | 21 | 0.05 | 0.5 | 10 | + | ± |
| Alypin | 10 | 0.05 | 0.2 | 0 | — | ± |
| | 21 | 0.05 | 0.5 | 9 | + | ± |
| Cocain | 10 | 0.05 | 0.1 | 0 | — | ± |

即ち, Percain, Cocain を除く他は, 總て Morphin の鎮痛作用を増強する如く思われる。しかしてその増強の度は, Procain に比して, m-Procain 強く, Tutocain と共に, 他に優る成績を得た。局所麻酔薬の量的關係も勿論無視出来ないが, 上塚, 奥島の成績と大略一致した。

4. Morphin, 抗 Histamin 劑及び局所麻酔薬の併用

抗 Histamin 劑の 0.2 mg は, Morphin の鎮痛作用を増強し, 又局所麻酔薬の一定量は, Percain, Cocain を除き, 概ね Morphin の鎮痛作用を増強したことは上に述べた。そこで今, 3 者を併用し, その作用を検討したところ, 次の如き結果を得た。(第 7 表)

尙抗 Histamin 劑は, 主として Benadrin を用い, 一部 3015 R. P. 3277 R. P. Chlor-Benadrin を用い, 又これ等の使用量は, Morphin との併用に於て鎮痛作用増強を確實に示さなかつた 0.1 mg とした。即ち Procain は抗 Histamin 劑の 0.1 mg を併用する事に依り, Morphin の鎮痛作用を更に増強するが, m-Procain, Tutocain は抗 Histamin 劑の 0.1 mg を併用しても, Morphin の鎮痛作用を, 更に増強はしなかつた。こゝに興味ある事は, Percain は, Morphin の併用時, その鎮痛作用を増強しなかつたが, Benadrin 0.1 mg の併用に依り, 夫々 2 者宛併用の場合に比し, 明かに増強を來した事である。Cocain との併用は, 依然として増強は認められなかつた。尙 Morphin を除外して, 抗 Histamin 劑 0.2 mg と局所麻酔薬兩者の併用は, 何れの組合せに於ても, 何等鎮痛作用は認められな

Table 7. The analgesic action of Morphin with antihistaminics and local anesthetics

| local ane sthetics | * | Dosis administ. of Morphin (mg/10g) Ⓐ | Dosis admin. of Antihistaminics (mg/10g) Ⓑ | Dosis administ. of local anesthetics (mg/10g) Ⓒ | posi tive Numb. | Result | Control | |
|-----------------------|----|--|--|--|-----------------------|--------|---------|-------|
| | | | | | | | Ⓐ + Ⓑ | Ⓐ + Ⓒ |
| Procain | 10 | 0.025 | Benadrin 0.1 | 1.0 | 1 | ± | | |
| | 10 | 0.05 | Benadrin 0.1 | 0.5 | 6 | ± | ± | ± |
| | 10 | 0.05 | 3015 R. P. 0.1 | 0.5 | 7 | ± | ± | ± |
| | 16 | 0.05 | Benadrin 0.1 | 1.0 | 8 | ± | ± | + |
| | 10 | 0.05 | 3015 R. P. 0.1 | 1.0 | 6 | ± | ± | + |
| | 8 | 0.05 | 3277 R. P. 0.1 | 1.0 | 6 | ± | ± | + |
| | 8 | 0.05 | Cl-Benadrin 0.1 | 1.0 | 7 | ± | ± | ± |
| m-Procain | 14 | 0.05 | Benadrin 0.1 | 1.0 | 7 | ± | ± | ± |
| Percain | 10 | 0.025 | Benadrin 0.1 | 0.05 | 1 | ± | ± | |
| | 19 | 0.05 | Benadrin 0.1 | 0.05 | 13 | ± | ± | ± |
| Tutocain | 16 | 0.05 | Benadrin 0.1 | 0.2 | 8 | ± | ± | + |
| Cocain | 10 | 0.05 | Benadrin 0.1 | 0.1 | 2 | ± | ± | — |
| | 8 | 0.05 | Benadrin 0.1 | 0.2 | 2 | + | ± | |

* Number of Animals

かつた。(表略)

5. Morphin と解熱薬との併用

解熱薬殊に Antipyrin, Aminopyrin の鎮痛作用に關しては、さきにマウスを使用して、⁹⁾ E. Hesse は経口投與にて、¹⁷⁾ 奥島は皮下投與にて實驗し、何れも痛覺消失を認めないか、又は中毒症狀を呈する量に於てのみ稍不確實に鎮痛作用を認めた。又松本等¹⁸⁾は靜脈内投與にて鎮痛作用を認めておる。余等は、皮下投與に於ては、Antipyrin 3 mg, Aminopyrin 1 mg にては全く鎮痛作用を認めなかつた。しかして Antipyrin, Aminopyrin と Morphin との併用は第8表に示す如く、Antipyrin は Morphin 0.05 mg 併用の場合 3 mg にて、又 Aminopyrin は 1 mg にて、その鎮痛作用の増強を認めた、この事實は兩者の毒性並に解熱作用の強弱と略平行する。

尙 Haffner⁸⁾は、Codein と Pyramidon の併用は、兩者の閾値以下であつても鎮痛作用を認め種々の配合中最も強いものであると云つておる。

6. Morphin と Pyrabital との併用

Pyrabital は、周知の如く Barbital (Veronal) と Aminopyrin (Pyramidon) からなる所謂配合鎮痛薬で、临床上繁用されておる。然し乍ら余等のマウスによる實驗に於ては、Pyrabital 單獨にては、その 2 mg 皮下投與に於ても何等鎮痛作用を認めなかつた。しかし

て、Morphin との併用に於ては第8表の如く Pyrabital は明かに Morphin の鎮痛作用を增強した。

尙、Pyrabital 2mg 中には約70% 即ち約 1.4mg の Aminopyrin を有しておる事となり、Aminopyrin 單獨なれば、中毒症状を發現する量であるが、この量は中毒症状は認められなかつた。同様の事實は、三並¹³⁾によれば、Aiminopyrin と Veronal との拮抗により、その毒性を減ずる事に依つて説明してある。一方催眠薬と Morphin との併用による鎮痛作用の增強に就ては、上塚、奥島によれば、Phanodorm (Cyclohexenyläthylbarbitursäure) は Morphin の鎮痛作用を增強すると云つておるが、余等は Morphin 0.05 mg と Evipan 0.2 mg の併用では鎮痛作用の增強は認められなかつた、

Table 8. The analgesis action of Morphin with Antipyretics or Pyrabital

| Drtgs | Number of animals | Dosis admin. of Morphin (mg/10g) | Dosis admin. of Drugs (mg/10g) | positive Number | Result | Control |
|------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------|--------|---------|
| Antipyrin | 20 | 0.05 | 3.0 | 9 | + | ± |
| | 10 | 0.1 | 1.0 | 4 | + | + |
| Aminopyrin | 8 | 0.05 | 1.0 | 3 | + | ± |
| | 10 | 0.1 | 1.0 | 6 | ++ | + |
| Pprabital | 10 | 0.025 | 2.0 | 2 | ± | - |
| | 10 | 0.05 | 2.0 | 6 | ++ | ± |

7. Morphin, Pyrabital 及び Benadrin の併用

Morphin, Pyrabital の併用は鎮痛作用を或程度增強したが、更に Benadrin を加えた場合の試験成績は第9表に示す如く、Benadrin 0.2mg は Morphin, Pyrabital の併用に比し、更に鎮痛作用を增強する如く思われる。

尙、参考のため、Pyrabital の代りに Antipyrin Evipan に就ても試みたが、Antipyrin

Table 9. The analgesic action of Morphin and Benadryl with Pyrabital, Antipyrin or Evipan

| Drugs | Number of animals | Dosis administ. of Morphin (mg/10g) A | Dosis administ. of Benadrin (mg/10g) B | Dosis administ. of Drugs (mg/10g) C | positive Number | Result | Controll | |
|-----------|-------------------|--|---|--|-----------------|--------|----------|-------|
| | | | | | | | A + B | A + C |
| Pyrabital | 10 | 0.025 | 0.2 | 2.0 | 9 | ++ | + | ± |
| | 10 | 0.05 | 0.1 | 2.0 | 6 | ++ | ± | ++ |
| Antipyrin | 10 | 0.05 | 0.1 | 3.0 | 7 | ++ | ± | + |
| Evipan | 10 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 1 | ± | ± | ± |

の場合は更に増強し、Evipan の場合は増強しなかつた。（第9表）

8. Morphin を除外した薬物の併用による鎮痛作用

鎮痛作用の最も顕著な Morphin を除いた場合、勿論單獨では鎮痛作用は認められなかつたが、次の3つの組合せは、鎮痛作用陽性であつた。（其他の組合せでは鎮痛作用は認められなかつた）。

① Benadrin と Pyrabital

Benadrin 0.2mg 皮下投與、15m 後 Pyrabital 2mg 静脈内投與の場合 15 匹中 7 匹陽性（但し作用持続は30^m～1^h 以内）

② Benadrin と Antipyrin

Benadrin 0.2mg 皮下投與、15m 後 Antipyrin 3mg 皮下投與にて10匹中 2 匹陽性

③ Tutocain と Aminopyrin

Tutocain 0.5mg, Aminopyrin 1.5mg の併用は、盗汗、軽い痙攣の發現を見たが18匹中 6 匹陽性を示した。

9. Morphin と Brom natrium

Brom natrium は單獨では何れの量に於ても鎮痛作用は認められない。この事は奥島¹⁷⁾も報じてゐる。しかして、Morphin と併用した場合、上塚、奥島の報告した如く、余等も亦、Brom natrium 10mg では何等鎮痛作用の増強は認められなかつた。依つて更に Beadrin 0.1mg を附加してみたが、矢張り増強は認められなかつた。（第10表）

Table 10. The analgesic action of Morphin with various drugs

| Drugs | Number of animals | Dosis administ. of Morphin (mg/10g) (A) | Dosis administ. of Drugs (mg/10g) (B) | Dosis administ. of Benadrin (mg/10g) (C) | Positive Numb. | Result | Control | | |
|--------------|-------------------|---|---------------------------------------|--|----------------|--------|---------|---------|---------|
| | | | | | | | (A) | (A)+(B) | (A)+(C) |
| Brom natrium | 10 | 0.05 | 10 | — | 1 | ± | ± | | |
| | 10 | 0.05 | 10 | 0.1 | 1 | ± | ± | | ± |
| Tridion | 10 | 0.05 | 5 | — | 1 | ± | ± | | |
| | 10 | 0.05 | 15 | — | 1 | ± | ± | | |
| | 10 | 0.05 | 5 | 0.1 | 3 | + | ± | ± | ± |
| Myanesin | 10 | 0.05 | 1 | | 1 | ± | ± | | |
| | 10 | 0.05 | 2 | | * | | | | |
| | 10 | 0.05 | 2 | 0.1 | 3 | + | ± | ± | ± |
| Hustoil | 20 | 0.05 | 2 | | 2 | ± | ± | | |
| | 10 | 0.05 | 2 | 0.1 | 2 | ± | ± | ± | ± |

* Paralysis

10. Morphin と Tridion の併用

Tridion⁸⁾ は余等の実験では、單獨では、鎮痛作用は全然認められなかつた。而して、Morphin との併用による鎮痛作用の増強も認められなかつた。更に Benadrin を附加する事により多少増強の傾向は認めたが確實ではない。(第10表)

11. Morphin と Myanesin 或は Hustosil の併用

Myanesin⁶⁾, Hustosil¹⁵⁾ 共に α -置換 Glycerylether に屬するもので、單獨では何れも鎮痛作用は認められない。Morphin に併用した場合も鎮痛作用の増強は認められなかつた。

尙、更に Benadrin を附加しても、中毒症状の拮抗は見られたが確實な増強は認められなかつた。(第10表)

考察並に總括

以上の実験成績から考察すると抗 Histamin 剤、局所麻酔剤、解熱薬の併用下に Evipen の鎮静作用 Morphin の鎮痛作用は増強され、且つ兩者に對する各薬物の増強的効果の強弱は畧平行關係が認められる。しかるに Brom natrium, Tridion, Myanesin, Hustosil に於ては、Evipen の鎮静作用を増強する事は著明であるに拘らず、鎮痛作用の増強はこれを認めなかつた、この事は少くとも餘等の実験した量に於ける各薬物の作用點の撰擇性及び作用機序に關するものと思われ、今後の研究にまたねばならない。

局所麻酔作用は有するが吸収作用としては、むしろ刺激作用を呈し、中樞性鎮痛作用は臨床上にも認められない抗 Histamin 剤、局所麻酔剤が、Morphin との併用により、その鎮痛作用を増強するのを認めた事は爾後この種方法により薬物の鎮痛作用増強効果の探究に應用し得るものと思われる。

尙又、Antipyrin, Aminopyrin, Pyrabital 等臨床上鎮痛作用を認められ乍ら、實驗的に證明困難(但し Haffner 法にて)であつたものも、Morphin との併用により、その鎮痛作用強度の比較検討をも或程度可能ならしめた事は鎮痛薬の効果判定上意義があると信ずる。

次に併用各薬物の化學構造と鎮痛作用増強効果との關係に就て考察すれば、余等の実験した抗 Histamin 剤は何れもその側鎖に $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ を共有し、この基は

抗 Histamin 作用發現の一つの特徴であるが、又鎮痛作用増強の面から見る場合、特に 3277 R.P. に於ける $-\text{CH}_2 \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ は、Morphin よりも更に強力な鎮痛作用を有すると

いわれる Amidone¹⁹⁾(6-dimethylamino-4, 4-diphenyl, 3-heptanone hydrochloride) の構造の一部と共通しておる點を見逃し得ない。又局所麻酔剤の場合、一般に側鎖中 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ を有する Procain, Percain の鎮痛効果増強作用は弱く、 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ を有する Tutocain

Stovain, Alypin は強い。そこで更に Procain の $\text{—N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$ を $\text{—N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ に置換した m-Procain を製造して兩者を比較したところ、果して m-Procain が強力であつた。更に又 Procain, Percain は 抗 Histamin 劑の附加により、Morphin の鎮痛作用を更に増強するが、Tutocain, m-Percain の如く既に増強効果の大なるものは、抗 Histamin 劑を附加しても更により以上の増強を認めない。一方 Aminopyrin は Antipyrin に比し、遙かに増強作用大であるが、構造上 $\text{—N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ を有してゐる。

以上の諸事實から、少くとも中樞性鎮痛作用の發現に際して $\text{—N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ が相當重要な位置を占めるものと思われる。

次に、Morphin を除外した場合、Benadrin, Tutocain と Antipyrin, Aminopyrin, Pyrabital の如き解熱劑との併用が、とにかく實驗的に鎮痛作用を認められた事は、爾後の配合鎮痛薬探究に資するところあることは上述の如くである。

更に上記實驗成績を通覽し、これを要約すれば、

1. 各種の抗 Histamin 劑の一定量は Evipan の催眠作用を増強する。
2. 各種局所麻酔劑の一定量は Cocain を除き、Evipan の催眠作用を増強する。Tutocain を初めとする N-dimethyl を有するものは、N-diethyl を有するものに比し、一般に増強作用が強いように思われる。その局所麻酔作用とは必ずしも平行しないようである。
3. Aminopyrin, Antipyrin 共に Evipan の催眠作用を増強するが、N-dimethyl を有する Aminopyrin は、これを有せぬ Antipyrin に優る増強効果を示した。
4. Bromnatrium の一定量は、Evipan の催眠作用を増強する。
5. Tridion の一定量は、Evipan の催眠作用を増強する。
6. Myanesin, Hustosil 共にその一定量は Evipan の催眠作用を増強する如く思われる。
7. 抗 Histamin 劑は單獨では全く中樞性鎮痛作用を示さないが、その併用下に Morphin の鎮痛作用を増強した。
8. 局所麻酔劑たる Procain, m-Procain, Tutocain, Stovain, Alypin は、單獨では全く中樞性鎮痛作用を有しないが、その作用下に Morphin の鎮痛作用を増強した。そしてその増強の度は Procain に比して m-Procain 強く、Tutocain と共に他に優る効果を示した。但し Cocain 及び Percamin には如上の併用効果が認められなかつた。
9. Morphin と局所麻酔劑の併用に更に抗 Histamin 劑の少量を伍用することにより、Procain の場合は更にその効果増強せられ、Percain の場合に於ても作用の増強が認められたが、Tutocain, m-Procain の場合は一層の増強を認めるようなことはなかつた。又、Cosain は依然として増強はみられなかつた。

10. Antipyrin, Aminopyrin は單獨では何れも殆んど中枢性鎮痛作用を示さないが、微量の Morphin の併用下に後者單獨の場合に比し、明かに鎮痛作用を増強し、然もその増強の度は Aminopyrin に於て著しい。更にこれに Benadrin を加える事により、鎮痛作用はより一層大きくなる。

11. Pyrabital も單獨では實驗的に鎮痛作用を證明すること困難であるが、微量の Morphin の併用下の鎮痛作用を著明に増強し、更にこれに Benadrin を加えると一層作用を増強した。

12. Evipan は Morphin の鎮痛作用を増強しない。更にこれに Benadrin を加えても増強は認められない。

13. Benadrin と Pyrabital, Benadrin と Antipyrin, Tutocain と Aminopyrin 以上3種の併用には鎮痛作用が認められた。

14. Bromnatrium, Tridion, Myanesin, Hustosil は單獨では何れも全く或は殆んど中枢性鎮痛作用を認めないし、又 Morphin の鎮痛作用の増強をも來さない。更にこれに Benadrin を加えても明確な増強を認め得なかつた。

引用書目

- 1) Winter : Journ. of Pharm. and exp. Therap. Vol. 94, No. 1, P. 7 (1948).
- 2) Grahm : Journ. of Pharm. and exp. Therap. Vol. 91, No. 2, P. 103 (1947).
- 3) Halpern et al. : Excerpta Medica Section II, Vol. 1, No. 6, P. 797 (1948).
- 4) Leavitt, Gode : Excerpta Medica Section II, Vol. 1, No. 2, P. 225 (1948).
- 5) Cushny : Pharmacology and therapeutics 13Ed., P. 373.
- 6) Berger : Journ. of Pharm. and. exp. Therap. Vol. 93, No. 4, P. 470 (1948).
- 7) 上塚, 奥島 : 日本薬物學雜誌, **42**, 4, 137 (昭22).
- 8) Haffner : Deutsch. med. Wochenschr. **1**, 731 (1929).
- 9) E. Hesse : Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **158**, 233 (1930).
- 10) 藤村, 中島 : 日本薬理學雜誌, **46**, 4, 127 (昭26).
- 11) Steinmetzer : Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **135**, 198 (1928).
- 12) 三並 : 日本薬物學雜誌, **33**, 4, 425 (昭16).
- 13) 三並 : 日本薬物學雜誌, **34**, 3, 285 (昭17).
- 14) Wilson & Gordon : Lancet **1**, P. 367-368, March 6 (1948).
- 15) Berger & Bradley : Excerpta Medica Sec 11, Vol. 1, No. 2, P. 210 (1948)
- 16) 赤 : 日本薬理學雜誌, **40**, 2, 206 (昭19)
- 17) 奥島 : 日新醫學, **9**, 887 (大正8),
- 18) 松本等 : 日本薬理學雜誌, **36**, 4, 493 (昭17).
- 19) Christensen & Gross : J. A. M. A. **137**, 7. 594-598 (1948).

(昭和26年5月10日受理)